



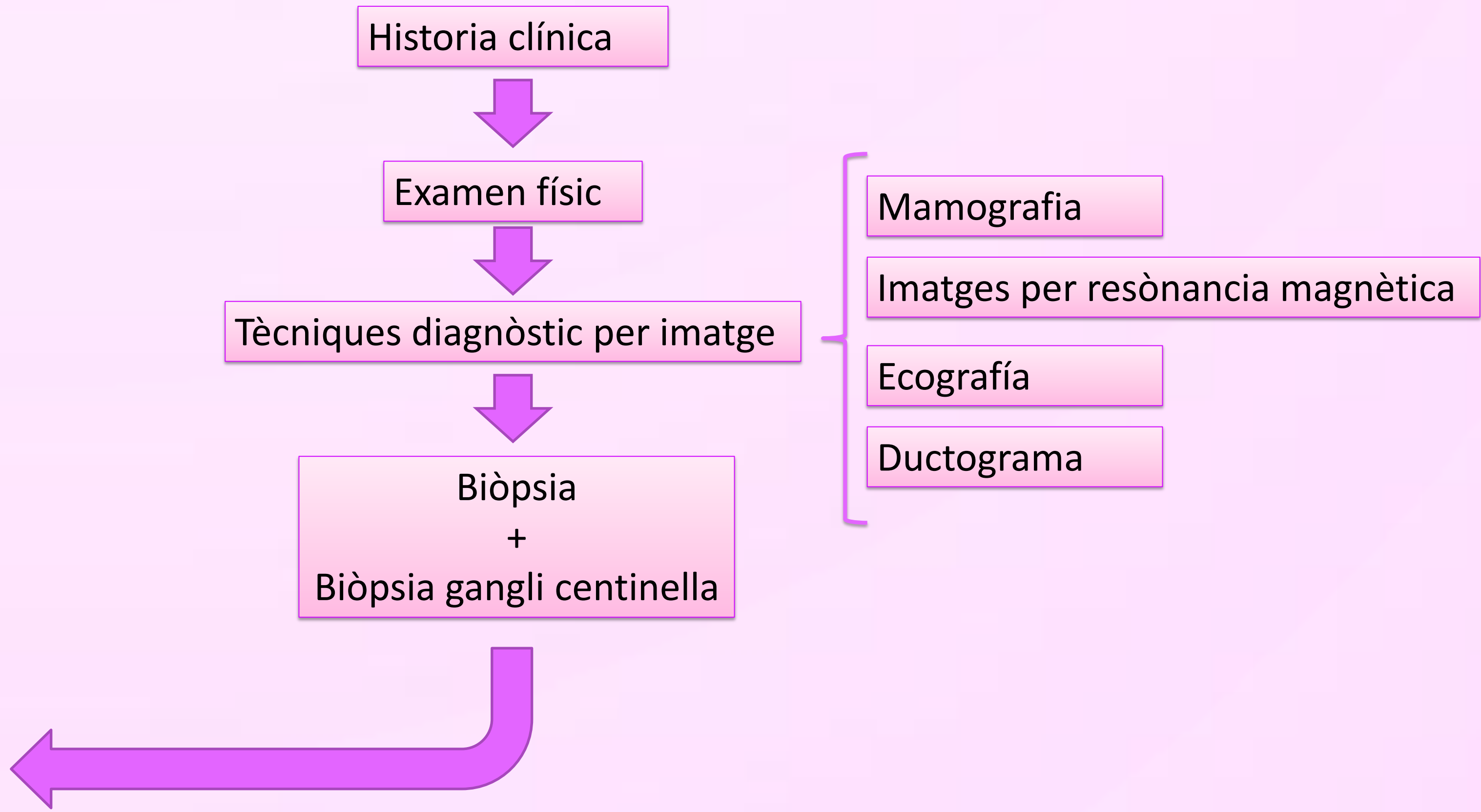
### Introducció

L'objectiu d'aquest treball és realitzar una revisió bibliogràfica del càncer de mama (principalment positiu pel receptor d'hormones i per HER2/Neu), incloent-hi els diferents estadis, el diagnòstic i els tractaments que trobem actualment.

El càncer de mama és la neoplàsia maligna més freqüent en dones, en el 2008 es van diagnosticar uns 1.380.000 casos nous en tot el món. L'incidència va augmentant al llarg dels anys degut al envelliment de la població, tot i que afortunadament el diagnòstic es cada vegada més precoç.

### Detecció i diagnòstic

Subtipus	Immunofenotip	Comportament
Luminal A	RE(+) y/o RP (+) i HER2/neu (-)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Subtipus més comú i menys agressiu</li><li>• Bon pronòstic</li><li>• Resposta hormonal</li><li>• S'associa a un increment de l'edat</li></ul>
Luminal B	RE (+) y/o RP(+) i HER2/neu (+)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pitjor pronòstic que Luminal A</li><li>• Més freqüent RE(+)/RP(-)</li></ul>
HER2/neu (+) I RE(-)	RE(-), RP (-), HER2/neu (-) CK 5/6 (+) y/o EGFR (+)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Subtipus agressiu</li><li>• Elevat índex mitòtic</li><li>• Dones &lt;40anys més risc</li></ul>
Basal	RE(-), RP(-) i HER2/neu(+)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Menys comú</li><li>• Altament agressiu</li><li>• Més risc en dones pre-menopàusiques</li><li>• Més freqüent en dones afroamericanes</li></ul>



### Tractament

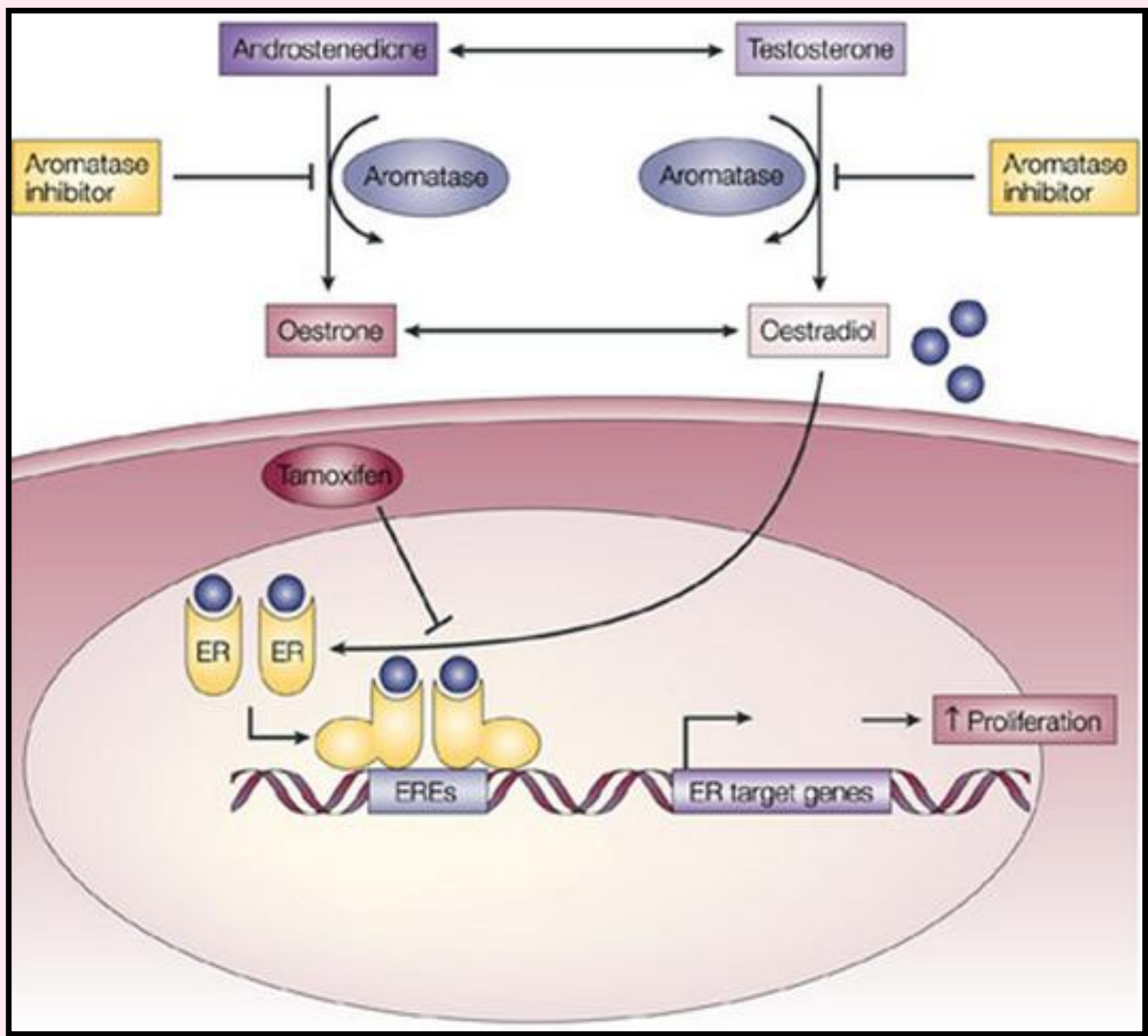
#### Tamoxifen

- ✓ Antagonista de ER-- $\alpha$  en teixit mamari.
- ✓ Profàrmac: El cit-P450, el converteix en hidroxitamoxifen i l'endoxifen (afinitat 10x)
- ✓ Disminueix incidència del càncer en dones amb hiperplàsia atípica.

#### Mecanismes de resistència

- Fosforilació de la Ser305 a través de la proteïna Kinasa A provoca que el tamoxifen es comporti com agonista.
- Unió en ER- $\alpha$ 36 provoca estimulació de MAPK/ERK (proliferació cel·lular).
- miR-101: creixement cel·lular independent d'estrògens, ja que regula via PI3K/Akt.

#### RECEPTOR HORMONES POSITIU



Mecanismes d'acció Tamoxifen i inhibidors de l'aromatasa (exemestan).  
Figura extreta de [1]

- El receptor d'estrògens (ER) és el predominant en càncer de mama, i la seva activació es per l'unió d'estrògens (estradiol). Això provoca que actuïn com a factors de transcripció regulant l'expressió de diferents gens.
- Un 70% dels càncers de mama es consideren ER- $\alpha$  positius

#### Exemestan

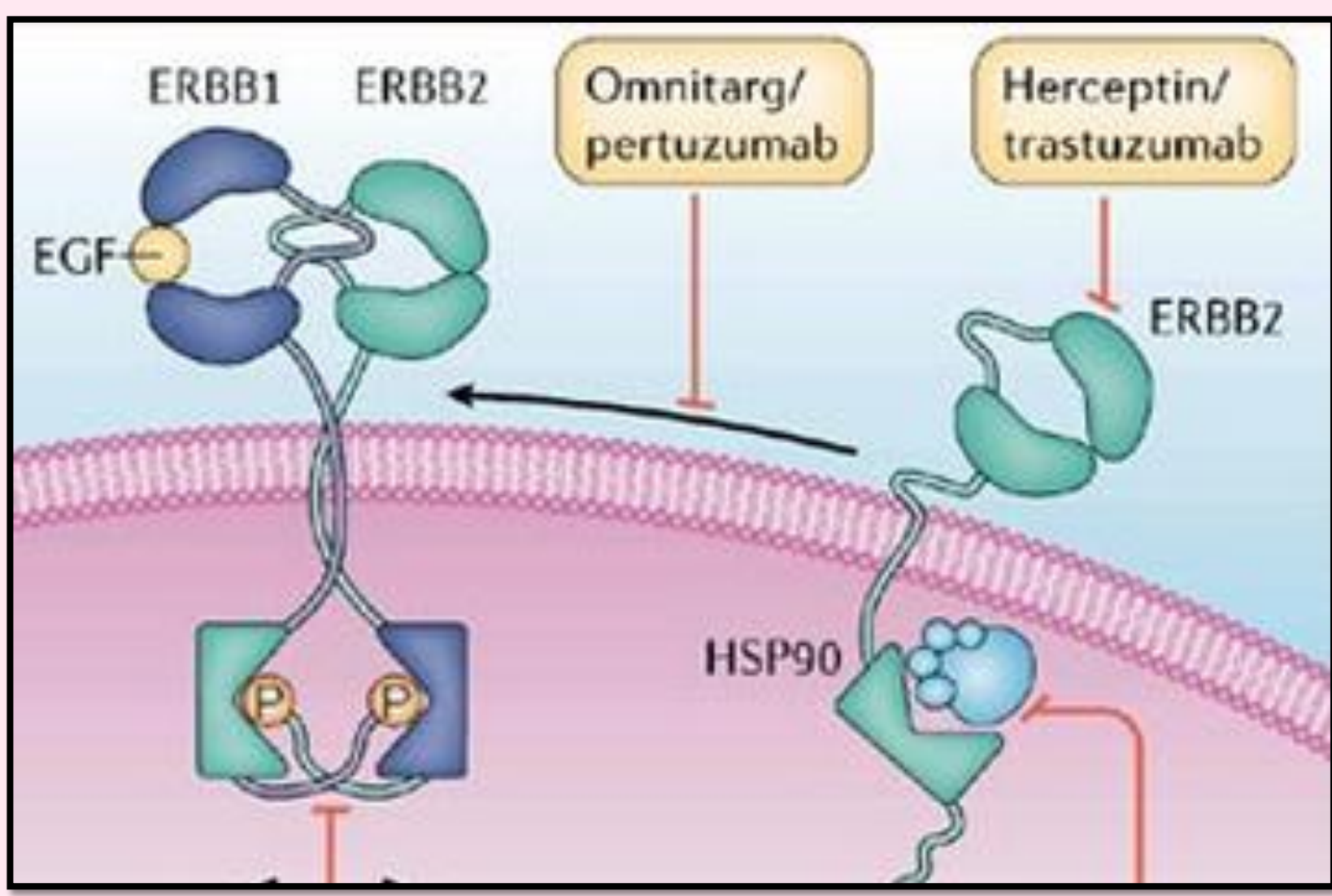
- ✓ Inhibidor aromatasa de forma permanent, es bloqueja producció estrògens.
- ✓ Administració en dones post-menopàusiques (els ovaris no produeixen aromatasa)

El receptor HER2 té activitat tyr-kinasa i al formar homo/heterodimers amb altres ErbB s'activa una cascada de senyalització que provoca la proliferació i supervivència cel·lular

#### Pertuzumab

- ✓ Anticòs monoclonal humanitzat
- ✓ Unió al domini extracel·lular de HER2 inhibint la formació d'homodimers/heterodimers i la fosforilació provocada per l'interacció de HER2-HER3 en presència de HRG, el qual activa la via PI3k/Akt i provoca resistència a trastuzumab.

#### HER2/NEU POSITIU



Mecanismes d'acció Pertuzumab i Trastuzumab. Figura extreta de [2]

#### Trastuzumab

- ✓ Anticòs monoclonal humanitzat
- ✓ Unió al domini extracel·lular de HER-2 promovent l'activació de la citotoxicitat que provoquen les cèl·lules depenent d'anticòs i l'internalització de HER-2

#### Mecanismes de resistència

- Lloc d'unió del trastuzumab danyat
- Senyalitzacions alternatives
- Activació de la cascada de la senyalització independent de HER-2.

### Referències

- [1] Stephen R.D. et al. Aromatase inhibitors for breast cancer: lessons from the laboratory, Nat Rev Cancer 3 (2003), 821-831.  
[2] Ami Citri & Yosef Yarden EGF-ERBB signalling: towards the systems level, Nat Rev Mol Cell Biology 7 (2006) 505-516

### Conclusions

1. El càncer de mama és una malaltia amb diferents comportaments biològics.
2. S'ha d'estudiar molt bé el tumor de cada pacient per donar un tractament adequat (perfil molecular, edat, etapa del càncer...), degut a que el mateix tractament no té la mateixa eficàcia en totes les dones, és per això que es desenvolupen noves teràpies a través d'assajos clínics.
3. La supervivència cada vegada es veu més augmentada gràcies als diferents estudis que es realitzen, com el estudi Bolero-3 i Pherexa, que retarden el creixement tumoral utilitzant combinacions de diferents fàrmacs.